

(61)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 69/08

A 61 17/06

DEUTSCHES PATENTAMT



(52)

Deutsche Kl.:

12 o, 25/07

30 h, 2/10

(10)

(11)

(21)

(22)

(43)

Offenlegungsschrift 2129 943

Aktenzeichen: P 21 29 943.4

Anmeldetag: 16. Juni 1971

Offenlegungstag: 23. Dezember 1971

Ausstellungspriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum:

18. Juni 1970

(33)

Land:

V. St. v. Amerika

(31)

Aktenzeichen:

47606

(54)

Bezeichnung:

19-Nor-6,6-äthylen-20-spiroxene

(61)

Zusatz zu:

—

(62)

Ausscheidung aus:

—

(71)

Anmelder:

Merck & Co. Inc., Rahway, N. J. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Abitz, W., Dr.-Ing.; Morf, D. F., Dr.;
Brauns, H.-A., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Patentanwälte,
8000 München

(72)

Als Erfinder benannt:

Arth, Glen Edward, Cranford; Rasmusson, Gary Henry,
Watchung, N. J. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 2129943

© 12. 71 109 852/1870

15 90

BEST AVAILABLE COPY

2129943

Patentanwälte
Dr. Ing. Walter Abitz
Dr. Dieter F. Morf
Dr. Hans - A. Brauns
8 München 86, Planzenauerstr. 28

16. Juni 1971
13992

MERCK & CO., INC.
Rahway, New Jersey, V.St.A.

19-Nor-6,6-äthylen-20-spiroxene

Die Erfindung befasst sich mit neuen 19-Nor-6,6-äthylen-3-oxo-20-spirox-4-enen (oder 4,14-dienen), die aus den entsprechenden 19-Nor-3-oxo-spirox-4-enen (oder 4,14-dienen) hergestellt werden. Die Verbindungen eignen sich als oral-wirksame Antiöstrogene und sind auch anabolische Mittel mit niedriger Androgenizität.

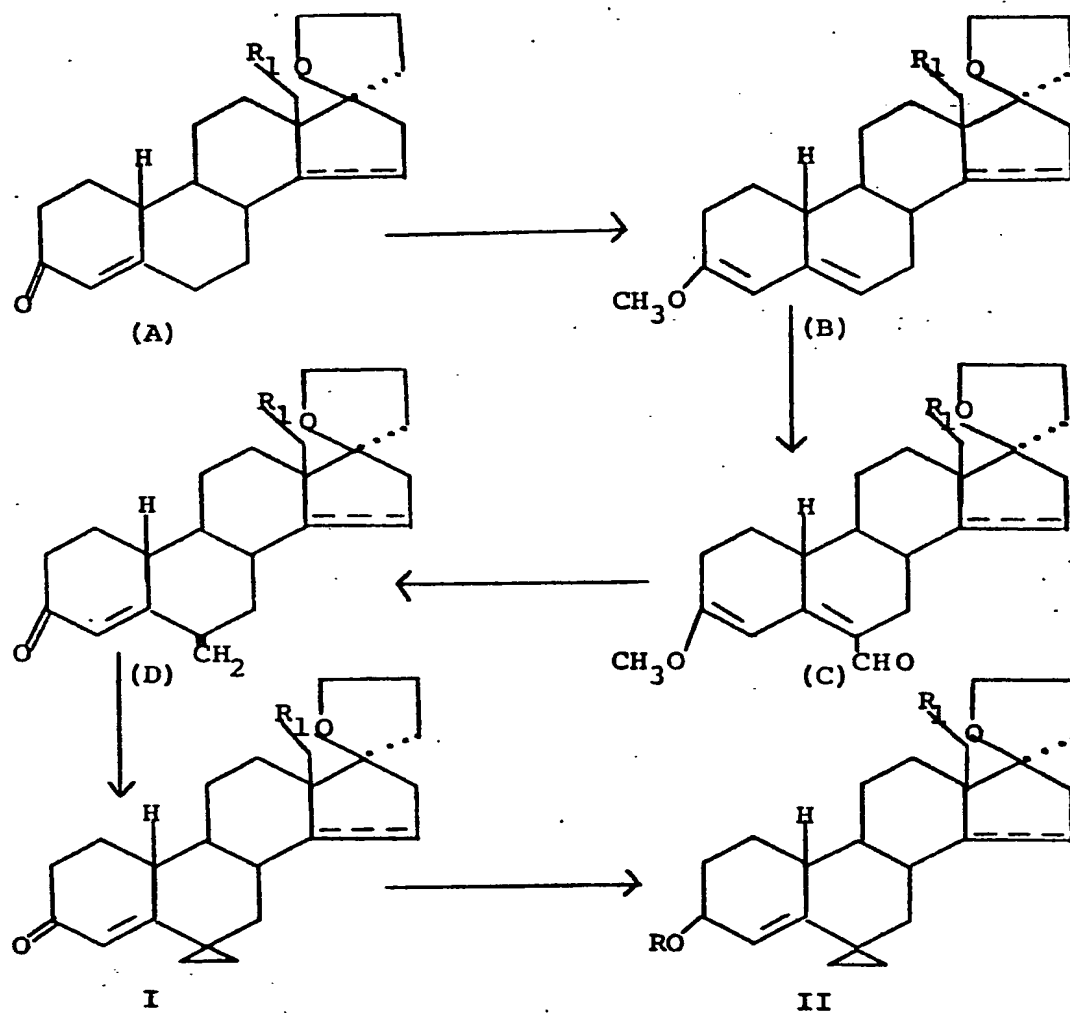
In der US-PS 3 422 097 werden 19-Nor-6,6-äthylen-spirolactone beschrieben, die androgene und anabolische Wirksamkeit besitzen sollen. Es ist jedoch zweckmässig, Verbindungen herzustellen, in denen die anabolische Wirksamkeit hoch und die androgene Wirksamkeit gering ist, um unerwünschte Nebeneffekte, die mit der Verwendung eines androgenen Produktes verbunden sind, zu vermeiden.

Die Verbindungen der Erfindung sind 19-Nor-3-oxo-6,6-äthylen-20-spirox-4-ene, die ein hohes Verhältnis von Anabolismus zu Androgenizität aufweisen. Dieses hohe anabolische/androgene Verhältnis ist im Hinblick auf die

13992

Lehren des Standes der Technik bezüglich anderer Verbindungen in der Reihe überraschend. Darüberhinaus besitzen die Verbindungen ausserordentliche antiöstrogene Wirksamkeit und sind als Antiöstrogene oder als anabolische Verbindungen oral wirksam. Diese letztere hohe orale Wirksamkeit in der Spiroxen-Reihe war bisher relativ gering. Die spezifische Verwendung dieser Verbindungen besteht in der antagonistischen Wirkung bezüglich des Uteruswachstums unter Stimulierung der Aktivität von Östron und von Verbindungen mit östronähnlicher Aktivität. Eine weitere Verwendung besteht in der Verwendung als anabolische Verbindungen bei Tieren und Menschen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können unter Anwendung der folgenden allgemeinen Synthese hergestellt werden:

Fliessschema I

In dem obigen Schema sind die Verbindungen I und II die gewünschten Endprodukte. R_1 ist entweder H oder CH_3 ; die gestrichelte Linie ist eine gegebenenfalls vorliegende Doppelbindung. In Verbindung II stellt R Wasserstoff, einen niederen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, niederen Alkanoylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofuranylest dar.

13992

4

Das zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung verwendete Verfahren wendet als Ausgangsmaterial die Verbindung A, 19-Nor-20-spirox-4-en-3-on oder 19-Nor-20-spirox-4,14-dien-3-on an. Die Ausgangsverbindung wird zunächst in einen 3-Enoläther (Verbindung B) durch Behandlung mit einem Tri-niedrig-alkyl-o-formiat, wie beispielsweise Trimethyl- oder Triäthyl-o-formiat in dem entsprechenden Alkoholösungsmittel in Gegenwart eines Säurekatalysators, wie beispielsweise 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure, überführt. Das erhaltene 3-Methoxy-(oder Äthoxy)-3,5-dien (oder 3,5,14-trien) wird in der 6-Stellung durch Behandlung mit dem Vilsmeier-Reagens formyliert. Dieses Reagens, das aus Phosgen oder Phosphorylchlorid und Dimethylformamid besteht, reagiert in einem wasserfreien Medium mit dem Dien in der 6-Stellung unter Bildung eines Iminium-Zwischenproduktes, das dann in Säure zu der 6-Formyl-Verbindung (C) hydrolysiert wird. Die Formalgruppe wird dann entweder durch katalytische Mittel oder durch Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid unter Bildung einer 6-Hydroxymethyl-Verbindung reduziert und dann mit einem Reagens, wie beispielsweise Eisessig, p-Toluolsulfonsäure oder Schwefelsäure unter Bildung der 6-Methylen-Verbindung (D) dehydriert. Verbindung I wird durch ein Reagens gebildet, das zur Addition einer Methylengruppe über die 6-Methylen-Doppelbindung befähigt ist. Ein geeignetes Reagens ist Dimethylsulfoxoniummethyld, das in situ durch Umsetzung von Dimethylsulfoxidmethjodid mit einer starken Base, wie beispielsweise Natriumhydrid, gebildet wird. Ein anderes Verfahren verwendet Diazomethan zur Addierung einer Pyrozolinyllgruppe in der 6-Stellung mit anschliessender Pyrolyse zur Herstellung der 6,6-Äthylen-Substituenten.

Weitere Produkt-Verbindungen der Erfindung, Verbindung II, können durch Alkylierung oder Alkanoylierung einer 3-

Hydroxylgruppe hergestellt werden. Die 3-Ketogruppe wird zunächst unter Verwendung von beispielsweise Natriumborhydrid in Methanol bei 0° bis zum Siedepunkt des Methanols reduziert. Die 3-Olgruppe kann ohne weitere Reaktion verwendet werden oder kann zu einem Äther oder Ester nach einem von verschiedenen Verfahren verwendet werden.

Beispielsweise kann die Verbindung II mit einer starken Base, wie beispielsweise Alkylalkyle oder Alkalihydride, z. B. Methyllithium, Natriumhydrid und dgl., unter Bildung des Alkoxids behandelt werden. Daran schliesst sich die Zugabe eines niederen Alkylsulfats oder niederen Alkylhalogenids an, die zu niederen Alkyläthern der Verbindung II (R=H) führt. Wenn ein Ester bevorzugt wird, lässt man ein geeignetes Reaktionsmittel, wie beispielsweise ein niedrig-Alkanoylanhydrid oder ein niedrig-Alkanoylchlorid, mit II (R=H) in einem basischen Medium, wie beispielsweise Pyridin oder einem Trialkylamin in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Äther oder Benzol, reagieren.

Wenn die Gruppe R in der Verbindung II eine Heterocycloalkoxygruppe ist, wie beispielsweise Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofuranylegruppen, wird eine abweichende Art der Synthese angewendet. Der Allylalkohol wird mit dem gewünschten Heterocycloalken, z. B. Dihydropyran oder Dihydrofuran, in Gegenwart eines Acylhalogenids oder wasserfreier Mineralsäure behandelt. Zu den am stärksten bevorzugten Säurehalogeniden gehören ein Arylsulfonylhalogenid, z. B. Benzolsulfonylchlorid oder p-Toluolsulfonylchlorid.

Wenn das gewählte Ausgangsmaterial in dem Fließschema I die 4,14-Dien-3-on-Verbindung ist, kann sie unter Verwendung der im Fließschema II gezeigten folgenden, neuen Reaktions-synthese hergestellt werden. Die Ausgangsverbindung bei dieser Synthese ist das Äthylenketal des Östron-niedrig-alkyläthers,

13992

vorzugsweise -methylläthers (Verbindung F), das in der 16-Stellung unter Verwendung von Pyridiniumbromid-perbromid bromiert wird. Im allgemeinen erfolgt die Bromierungsreaktion in einem inerten Lösungsmittel bei niedrigen Temperaturen (0 bis 25° C). Der Östronäther und das Perbromid werden in etwa äquimolaren Mengen angewendet.

In der nächsten Reaktionsstufe wird das 16-Brom-Derivat (G) zu der Δ^{15} -Verbindung (H) dehydrobromiert. Diese Dehydrobromierungsreaktion erfolgt unter Rückflussbehandlung in einem hochsiedendem Lösungsmittel (d. h. etwa 120 bis 200° C) in Gegenwart eines Alkalialkoxids, z. B. Kaliumtert.-butoxid. Das Gemisch wird mehrere Stunden am Rückfluss gehalten, gekühlt und das Produkt mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff extrahiert. Nach Eindampfen und Umkristallisation wird das Produkt H gewonnen.

In der dritten Stufe wird die 17,17-Äthylendioxygruppe von H in das 17-Keto-Derivat (J) mittels verdünnter Säure, z. B. p-Toluolsulfonsäure, in einem wässrigen-organischen Lösungsmittelgemisch überführt. Das organische Lösungsmittel ist vorzugsweise Aceton. Das Produkt J wird nach Einengung und Filtration gewonnen.

Die Verbindung J wird dann in das 17-Acetoxy-1,3,5(10),-14,16-pentaen-Derivat (K) durch Behandlung mit p-Toluolsulfonsäure und Essigsäureanhydrid überführt. Das Pentaen K wird dann in die Tetraen-17-ol-Verbindung L überführt. Die Reduktionsbedingungen verwenden Natriumborhydrid in wässrigem Alkohol, bevorzugt Methanol und Äthanol. Überschüssiges Hydrid wird durch Zugabe von Säure, z. B. Eisessig, neutralisiert. Das Produkt (L) wird durch Einengung der organischen Lösungsmittelsextrakte gewonnen.

Die Alkoholgruppe in der 17-Stellung der Verbindung L wird

dann selektiv zu dem 17-Keto-Derivat (M) oxidiert. Ein geeignetes Oxidationssystem ist ein Dipyridinchromium VI-Komplex in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Methylenchlorid. Die Oxidation erfolgt rasch bei Raumtemperatur.

Die Verbindung M wird dann mit Allylmagnesiumchlorid in Äther behandelt, wobei die 17 β -Hydroxy-17 α -allyl-Verbindung (N) erhalten wird. Die Reaktion erfolgt innerhalb 1 bis 2 Stunden oder weniger bei Raumtemperatur. Der 17 α -Allyl-Substituent wird dann in die 17 α -(3'-Hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-Verbindung (O) überführt. Ein Überschuss an Diboran in einem organischen Lösungsmittel (zweckmässig Tetrahydrofuran) in Gegenwart von 2-Methyl-2-buten wird zunächst bei niedrigen Temperaturen (-20 bis 0° C) verwendet. Das Reaktionsgemisch wird dann basisch gemacht, zweckmässig mit NaOH; dann wird Wasserstoffperoxid zugefügt, und man lässt das Gemisch 8 bis 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die Produkt-Verbindung (O) ist ein Schlüssel-Zwischenprodukt. Unter Bezugnahme auf das Flieschema ist ersichtlich, dass sie nach wenigstens zwei getrennten Verfahren unter Erhalt des gewünschten $\Delta^{4,14}$ -Spiroxenons (Verbindung A) behandelt werden kann.

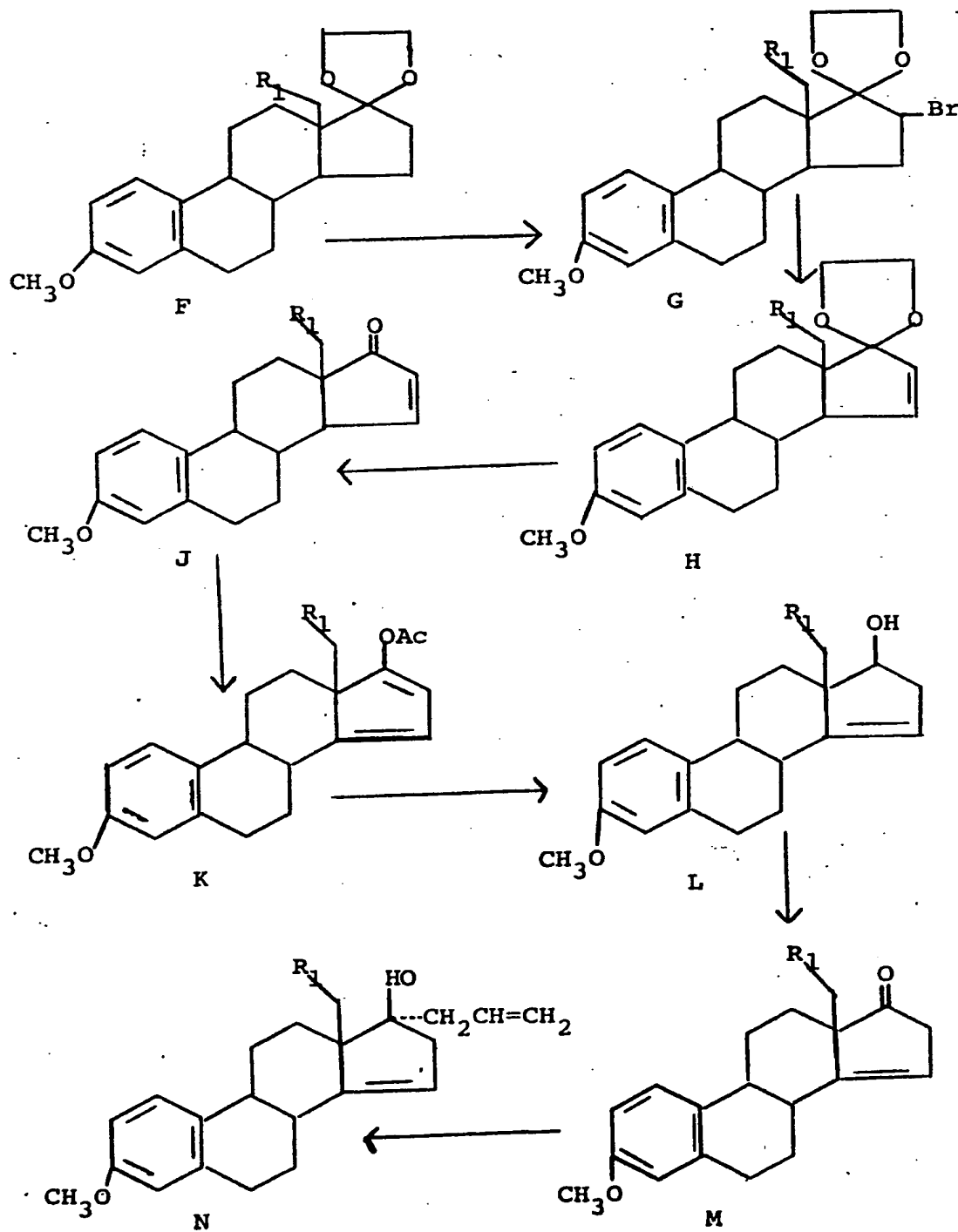
Das erste Verfahren zur Reaktion der Verbindung O ist eine dreistufige Folge über die Verbindungen (P) und (Q). Die erste Stufe, die zur Verbindung P führt, ist eine Birch-Reduktion unter Verwendung von metallischem Lithium und tert.-Butanol in einem Lösungsmittelgemisch aus flüssigem Ammoniak und Diäthyläther. Nach 3- bis 4-stündiger Rückflussbehandlung wird das Produkt (P) abgetrennt und in Alkohol suspendiert. Die Suspension wird mit HCl angesäuert und bei Raumtemperatur gerührt. Nach etwa 20 bis 24 Stunden wird das Gemisch neutralisiert und die Produkt-Verbindung Q gewonnen. Die Endstufe ist der Ringschluss des Spiroxarings unter Verwendung von p-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin.

13992

Die Verbindung Q kann auch zuerst in das Spiroxen durch Schliessung der 17 β -Hydroxy-17 α -(3'-hydroxypropyl)-Substituenten unter Verwendung von p-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin mit anschliessender Birch-Reduktion und säurekatalysierter Hydrolyse in das Spiroxen überführt werden, wobei die gewünschte Endverbindung A $\Delta^{4,14}$ -Spiroxenon erhalten wird.

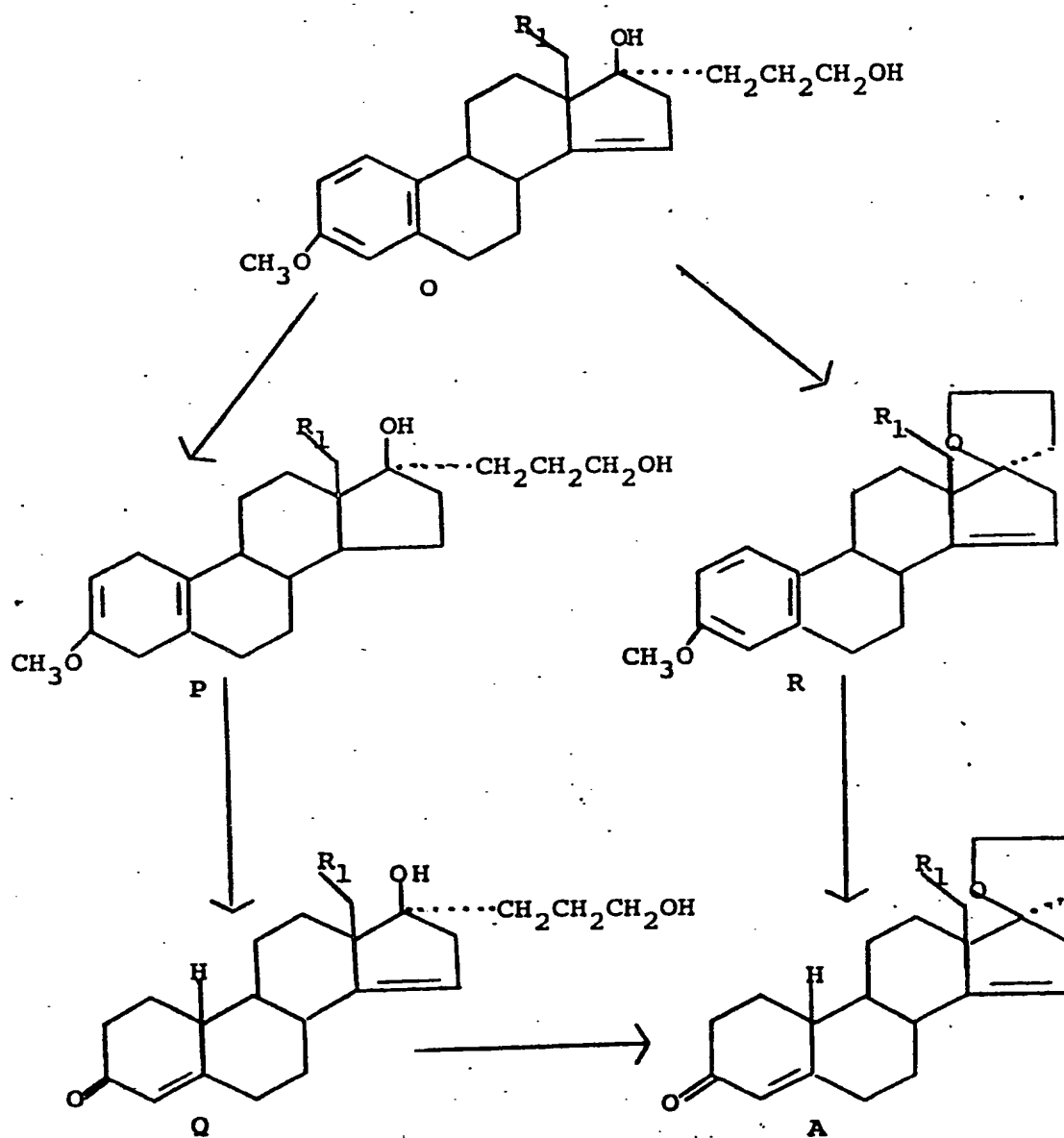
Obgleich die obige Reaktionsfolge unter Verwendung des 3-Methoxyäthers der Ausgangsverbindung erläutert wird, können andere niedere Alkoxy-Verbindungen mit gleichen Erfolg verwendet werden. Der Ausdruck niedrig-Alkoxy soll sämtliche Alkoxygruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen umfassen.

13992

Fliesschema II

13992

10

Fliesschema II (Fortsetzung)

13992

11

Die 6,6-Äthylenspiroxen-Verbindungen der Erfindung mit einem hohen anabolischen/androgenen Verhältnis sind zweckmässig, wenn es erwünscht ist, das Körpergewicht zu erhöhen und das Muskelgewebe aufzubauen, ohne eine androgene Empfindlichkeit zu fördern. Ferner besitzt die Verbindung 19-Nor-20-spirox-4-en-3-on ein hohes Ausmass an oraler, östrogen-antagonistischer Wirksamkeit.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Viele offensichtliche Modifikationen ergeben sich dem Fachmann und diese Modifikationen sind als Teil der Erfindung zu betrachten.

Beispiel 1

3-Methoxy-19-nor-20-spiroxa-3,5-dien

Eine Lösung aus 2,4 g 19-Nor-20-spirox-4-en-3-on in 55 ml Methanol wird unter schwachem Erhitzen des Lösungsmittels während Zugabe des Steroids hergestellt. Die Lösung wird dann auf 0° C gekühlt. 275 mg 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure und 5,5 cm³ Trimethyl-o-formiat werden dann zugegeben und 10 Minuten gerührt. Dann werden 16 Tropfen Pyridin zugegeben und 55 ml Wasser wird gleichfalls tropfenweise zugegeben. Die Ausfällung des Produktes erfolgt rasch. Der Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Methanol, das kleine Mengen Pyridin enthält, wird das Produkt 3-Methoxy-19-nor-20-spiroxa-3,5-dien erhalten ; Fp 94 bis 97° C.

Beispiel 2

3-Methoxy-6-formyl-19-nor-20-spiroxa-3,5-dien

200 mg Steroid, das gemäss Beispiel 1 hergestellt worden ist,

13992

12

in 2 ml Methylenchlorid, das eine kleine Menge Pyridin enthält (0,1 ml Pyridin auf 40 ml Methylenchlorid) wird bei 0° C gerührt.

Eine Lösung aus Vilsmeier-Reagens wurde kurz vorher bei 0° C aus 2,8 cm³ Phosphorylchlorid (redestilliert) und 8,3 ml Dimethylformamid in 25 ml Methylenchlorid hergestellt. 1,2 ml dieses Vilsmeier Reagenses werden zu der Steroid-Lösung zugegeben. Die erhaltene Lösung wird 2 Stunden bei 0° C gerührt.

2 ml 20%iges, wässriges Natriumacetat werden zugegeben; und das Rühren wird 15 Minuten bei Raumtemperatur fortgesetzt. Diäthyläther wird zugefügt, und die organische Schicht wird abgetrennt. Nach Waschen mit einer 10%igen NaHCO₃-Lösung und Wasser wird die organische Fraktion getrocknet und auf einen Rückstand des Produktes eingeeengt.

Nach Umkristallisation aus Diäthyläther wird das Produkt 3-Methoxy-6-formyl-19-nor-20-spiroxa-3,5-dien erhalten; Fp 114 bis 120° C.

B e i s p i e l 3

6-Methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on

125 mg Lithiumaluminiumhydrid werden in 5 cm³ Äther bei 0° C gerührt. 1,0 g 3-Methoxy-6-formyl-19-nor-20-spiroxa-3,5-dien, gelöst in 15 cm³ trockenem Tetrahydrofuran werden zugegeben. Nach 10minütigem Rühren bei 0° C wird das Gemisch zu 100 ml einer 2,5n-Chlorwasserstoffsäure-Lösung zugegeben. Das Rühren wird bei Raumtemperatur 1/2 Stunde fortgesetzt.

Es bildet sich langsam ein Niederschlag, der abfiltriert und gewonnen wird. Der Rest des Produktes wird aus der

13992

13

wässrigen Lösung mit Äther extrahiert. Die Äther-Extrakte werden vereinigt und mit Natriumbicarbonat-Lösung, dann mit Wasser gewaschen und getrocknet, und das Lösungsmittel wird abgedampft. Die Rohprodukt-Fractionen werden vereinigt und ohne weitere Reinigung im nächsten Beispiel verwendet.

Beispiel 4

6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on

In einen trockenen Zweihals-Rundkolben werden 1,28 g Dimethylsulfoxidmethjodid, gelöst in 22,5 ml trockenem Dimethylsulfoxid, eingebracht. 275 mg Natriumhydrid werden zugegeben, und die Lösung wird unter Stickstoff 1/2 Stunde kräftig gerührt, bis die Lösung klar ist.

Das in Beispiel 3 hergestellte 6-Methylensteroid, etwa 1 g, wird zu dem Reagens nach Lösung in 15 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Das Gemisch wird 20 Minuten gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von Wasser abgeschreckt und das Produkt mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert. Ein Rohprodukt wird erhalten, das durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt wird. Es wird zunächst mit Benzol, dann mit erhöhten Prozentgehalten an Diäthyläther in Benzol, bis zu 10 % Äther in Benzol, eluiert. Nach Umkristallisation aus Äther/Pentan wird das Produkt 6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on erhalten; Fp 85 bis 86° C.

13992

14

Beispiel 56,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-ona. Herstellung von Diazomethan

Alkoholfreies Diazomethan wird zunächst durch Zugabe von 2-(2-Äthoxyäthoxy)-1-äthanol (105 ml) und 60 ml Diäthyläther zu einer Lösung aus 18 g KOH in 30 ml Wasser hergestellt. Diese Lösung wird in einen 500 ml-Dreihals-Kolben, der mit Tropftrichter, wirksamem Kühler und Wasserbad ausgestattet ist, eingebracht. Der Aufnahmekolben ist mit einem zweiten Kolben verbunden, der 30 ml Diäthyläther enthält. Beide werden auf 0° C gekühlt. Das Einlassrohr des zweiten Aufnahmebehälters wird unter die Oberfläche des Äthers getaucht. Das Wasserbad wird dann auf 70° C erhitzt. Wenn die Destillation des Äthers beginnt, wird eine Lösung aus 64,5 g p-Tolylsulfonylmethylnitrosamid in etwa 600 ml Diäthyläther durch den Tropftrichter über einen Zeitraum von 3 Stunden zugegeben. Wenn der Tropftrichter leer ist, wird eine weitere Menge von 50 ml Äther langsam zugegeben und die Destillation fortgesetzt, bis das Destillat farblos ist. Das vereinigte, ätherische Destillat enthält etwa 9 g Diazomethanol, das über KOH getrocknet wird und als eine Lösung in der nächsten Stufe verwendet wird.

b. 3-Oxo-19-nor-spiro-(20-spirox-4-en-6,3'-1-pyrazolin)

Zu der oben hergestellten Diazomethan-Lösung werden 4,5 g 6-Methylen-Verbindung des Beispiels 3 zugegeben. Die Lösung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Diazomethan wird dann in einen Essigsäure enthaltenden Kolben abdestilliert. Das feste Produkt wird unter Vakuum getrocknet und die Ausbeute als praktisch quantitativ berechnet. Eine kleine Menge wird aus Diäthyläther umkristallisiert; Fp 220 bis 225° C. Der Rest des Produktes 3-Oxo-

13992

15

19-nor-spiro-(20-spirox-4-en-6,3'-1-pyrazolin), wird ohne Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

c. 6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on

Die obige Pyrazolin-Verbindung wird in einem Sublimator bei hohem Vakuum bei 230 bis 250° C 1 Stunde erhitzt. Das Produkt wird in dem kalten Finger des Sublimators gesammelt.

Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Es wird durch eine mit Silicagel gepackte Kolonne geleitet und zunächst mit Benzol, dann mit erhöhten Prozentgehalten an Diäthyläther in Benzol bis zu 10 % Äther im Benzol eluiert.

2,4 g Produkt werden erhalten. Nach Umkristallisation aus Heptan ist der Schmelzpunkt des Produktes 6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on 86 bis 87° C.

B e i s p i e l 6

6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-ol

10 g gemäss Beispiel 4 oder Beispiel 5 hergestelltes 6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on werden in 350 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 3,8 g Natriumborhydrid in 15 ml kaltem Wasser zugegeben. Die Zugabe erfolgt während 5 Minuten bei 0° C unter Rühren, und man lässt das Reaktionsgemisch während eines Zeitraums von 2 Stunden auf Raumtemperatur kommen. Das Reaktionsgemisch wird abgeschreckt, indem man es auf Raumtemperatur abkühlen lässt und in Wasser giesst und filtriert. Das filtrierte Gemisch wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äther umkristallisiert, und man erhält 6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-ol.

16

Beispiel 73-Äthoxy-6,6-äthylen-19-nor-20-spirox-4-en

Eine Lösung aus 5,3 g des in Beispiel 6 hergestellten 3-Olsteroids wird in 250 ml trockenem Dimethoxyäthan, das auf 0° C gekühlt ist, hergestellt und mit einer Lösung aus 1,6 n-Methylithium in Äther behandelt, bis keine weitere Gasentwicklung auftritt. Die erhaltene Lösung wird bei etwa 0° C etwa 10 Minuten gerührt und dann mit 25 ml Äthylbromid behandelt. Man lässt die Temperatur der Lösung auf Umgebungstemperatur ansteigen und rührt etwa 16 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von 25 g festem Natriumbicarbonat und anschliessende Zugabe von 250 ml Wasser abgeschreckt. Die erhaltene Suspension wird weitere 10 Stunden gerührt und unter vermindertem Druck konzentriert, um die Hauptmasse des organischen Lösungsmittels zu entfernen. Das restliche, wässrige Gemisch wird mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wird gewaschen und getrocknet und konzentriert, wobei ein festes Produkt erhalten wird. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 3-Äthoxy-6,6-äthylen-19-nor-20-spirox-4-en als gewünschtes Produkt.

Gemäss dem obigen Verfahren, wobei jedoch anstelle von Äthylbromid Dimethylsulfat oder Butylbromid verwendet wird, werden die Produkte 3-Methoxy-6,6-äthylen-19-nor-20-spirox-4-en oder 3-Butoxy-6,6-äthylen-19-nor-20-spirox-4-en erhalten.

Beispiel 83-Tetrahydropyranyloxy-6,6-äthylen-19-nor-20-spirox-4-en

Eine Lösung aus 115 mg des in Beispiel 6 hergestellten 3-Hydroxysteroids in 1 ml redistilliertem Dihydropyran und 25 mg p-Toluolsulfonylchlorid wird hergestellt. Das

Gemisch wird bei Raumtemperatur 22 Stunden gerührt. 0,25 ml Pyridin werden zugegeben und das Gemisch unter vermindertem Druck eingeeengt, um überschüssiges Dihydropyran zu entfernen. Der Rückstand wird 1 Stunde mit 1,5 ml 5%igem, wässrigem, Natriumbicarbonat gerührt und das Gemisch mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und unter Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei ein Rückstand erhalten wird. Nach Anreiben des Rückstandes mit Pentan erhält man 3-Tetrahydropyranyloxy-6,6-äthylen-19-nor-20-spirox-4-en.

Nach dem obigen Verfahren, wobei jedoch anstelle von Dihydropyran Dihydrofuran verwendet wird, erhält man 3-Tetrahydrofuran-6,6-äthylen-19-nor-20-spirox-4-en.

B e i s p i e l 9

16-Brom-17,17-äthylendioxy-3-methoxyöstra-1,3,5(10)-trien

Zu einer Lösung aus 34 g (0,104 Mol) Äthylenketal des Östromethyläthers in 1100 ml Tetrahydrofuran werden unter Rühren bei 0° C 35,5 g (0,11 Mol) Pyridiniumbromid-perbromid in Portionen über 5 Minuten zugegeben. Das Gemisch wird bei 0° 1 Stunde gerührt, wobei die Orangefarbe des Broms durch Gelb ersetzt wird. Das unlösliche Material wird abfiltriert und das Filtrat auf etwa 100 ml eingeeengt. Es wird dann zu einem Überschuss an 5%iger Natriumbicarbonatlösung unter Rühren zugegeben. Das abgetrennte Produkt wird abfiltriert und gut mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen unter vermindertem Druck wird der Feststoff aus Äthylacetat umkristallisiert, und man erhält 29,1 g Prismen, Fp 191 bis 195°, eine zweite Ausbeute von 3,25 g, Fp 185 bis 191° C. Das Produkt wird als 16-Brom-17,17-äthylendioxy-3-methoxyöstra-1,3,5(10)-trien identifiziert.

Beispiel 1017,17-Äthylendioxy-3-methoxyöstra-1,3,5(10),15-tetraen

Eine Suspension aus 113 g frisch hergestelltem Kaliumtert.-butoxid in 1500 ml Xylol wird erhitzt, bis 250 ml des Lösungsmittels entfernt sind. Das in Beispiel 9 hergestellte Bromketal (32,3 g, 0,079 Mol) wird zugegeben und das Gemisch unter Stickstoff 18 Stunden am Rückfluss gehalten. Nach Kühlung auf Raumtemperatur werden 500 g Eis zu dem Reaktionsgemisch zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Benzol extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden gut mit Wasser, dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und getrocknet. Nach Konzentration erhält man einen rosafarbenen kristallinen Rückstand, der nach Abtrennung aus Äthanol 22,8 g Plättchen ergibt, Fp 122 bis 123,5°, die als 17,17-Äthylendioxy-3-methoxyöstra-1,3,5(10),15-tetraen identifiziert werden.

Beispiel 113-Methoxyöstra-1,3,5(10),15-tetraen-17-on

Eine Lösung aus 10 g (0,031 Mol) des in Beispiel 10 hergestellten Ketals und 500 mg p-Toluolsulfonsäurehydrat in einem Gemisch aus 750 ml Aceton und 125 ml Wasser wird bei Raumtemperatur 105 Minuten gerührt. Es wird dann mit 800 mg Natriumbicarbonat behandelt. Nach Einengung des Gemischs unter vermindertem Druck auf etwa die Hälfte des ursprünglichen Volumens wird das Gemisch mit 1 Liter gesättigter Natriumchlorid-Lösung verdünnt. Das abgetrennte Produkt wird abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Nach Umkristallisation aus 900 ml Heptan erhält man 6,7 g schwere Prismen, Fp 176 bis 179°. Weitere

Umkristallisation führt zu 5,02 g 3-Methoxy-östra-1,3,5(10)-15-tetraen-17-on, Fp 180 bis 182°.

Beispiel 12

17-Acetoxy-3-methoxyöstra-1,3,5(10),14,16-pentaen

Zu einer Lösung aus 690 mg (2,44 mMol) des in Beispiel 11 hergestellten Enons in 20 ml Essigsäureanhydrid werden 120 mg p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Das Gemisch wird übernacht bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck (100 mm) bei 90° auf etwa ein Drittel des ursprünglichen Volumens eingeengt. Das restliche Anhydrid wird durch Behandlung mit einer gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung entfernt. Das Produkt wird in Diäthyläther extrahiert und aufgearbeitet, wobei ein kristalliner, gefärbter Rückstand erhalten wird. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 465 mg des Produktes 17-Acetoxy-3-methoxyöstra-1,3,5(10),14,16-pentaen.

Beispiel 13

3-Methoxyöstra-1,3,5(10),14-tetraen-17B-ol

Zu einer Lösung aus 1,367 g (4,2 mMol) des in Beispiel 12 hergestellten Enolacetats in 75 ml Äthanol wird bei 0° eine Lösung aus 825 mg Natriumborhydrid in 75 ml Äthanol-Wasser (Verhältnis 10 : 3) zugegeben. Das Gemisch wird 16 Stunden bei 5 bis 10° gehalten und dann 4 Stunden bei Raumtemperatur. Eisessig wird zugegeben, um das überschüssige Hydrid zu neutralisieren, und das erhaltene Gemisch wird etwa zur Trockene unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird mit Äthylacetat extrahiert und der erhaltene Extrakt gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei ein Glas erhalten wird, das nach Anreiben mit Alkohol

13992

20

kristallisiert. Nach Umkristallisation aus Isopropanol erhält man 983 mg feine Nadeln, Fp 112 bis 114°. Das Produkt wird als 3-Methoxyöstra-1,3,5(10),14-tetraen-17B-ol identifiziert.

Beispiel 14

3-Methoxyöstra-1,3,5(10),14-tetraen-17-on

Eine Lösung aus 9,3 g (0,0328 Mol) des in Beispiel 13 hergestellten 3-Methoxyöstra-1,3,5(10),14-tetraen-17B-ols in 300 ml Methylenchlorid wird mit rascher, tropfenweiser Zugabe zu einer gerührten Suspension aus 46,5 g (0,18 Mol) Dipyridinchrom (VI)-Komplex in 800 ml Methylenchlorid bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wird 45 Minuten gerührt und dann filtriert. Der Rückstand wird mit Äthylacetat gewaschen, und die organischen Schichten werden vereinigt. Wasser wird zu den Filtraten zugegeben, und es wird genügend Äthylacetat zugesetzt, um die organische Schicht weniger dicht als Wasser zu machen. Nach Waschen der organischen Schicht mit Wasser wird diese über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei ungefähr 10 g kristalliner Rückstand zurückbleiben. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 7 g des gewünschten 3-Methoxyöstra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ons, Fp 98 bis 100°.

Beispiel 15

3-Methoxyöstra-1,3,5(10),14-tetraen-17 α -allyl-17B-ol

5,3 g des in Beispiel 14 hergestellten Steroids werden in 268 ml Diäthyläther gelöst und auf 0° C gekühlt. 150 ml 3 m-Allylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran werden zugegeben, und das Gemisch wird bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Die Lösung wird mit Ammoniumchlorid abgeschreckt und mit Äthylacetat extrahiert, dann mit Wasser gewaschen.

Nach Trocknen und Eindampfen wird ein gelbes Öl erhalten, das 8,6 g wiegt. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man einen weissen, kristallinen Feststoff. 4,0 g des Produktes 3-Methoxyöstra-1,3,5(10),14-tetraen-17 α -allyl-17 β -ol werden erhalten.

Beispiel 16

3-Methoxyöstra-1,3,5(10),14-tetraen-17 α -(3'-hydroxypropyl)-17 β -ol

Es wird ein trockener Kolben unter N₂-Atmosphäre für die Reaktion unter Zugabe von 14 ml 1 m-Diboran (20%iger Überschuss) in 14 ml destilliertem Tetrahydrofuran vorbereitet. Das Gefäss und der Inhalt werden auf -20° C gekühlt und 5 ml 2-Methyl-2-buten werden in 5 ml Tetrahydrofuran zugegeben und 1/2 Stunde gerührt. Die Temperatur wird bei -20° C gehalten. Zu dem Kolben werden 4,0 g des in Beispiel 15 hergestellten Allylkoholsteroids in 20 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Der Kolben wird bei 0° C 2 Stunden gerührt. Nach Kühlung auf -20° C werden 14 ml 3 n-NaOH langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch schäumt, und wenn das Schäumen nachlässt, werden 14 ml 30%iges, wässriges H₂O₂ zugesetzt. Das Gemisch lässt man übernacht bei Raumtemperatur stehen. Das Reaktionsgemisch wird durch Verdünnen mit Wasser abgekühlt und das Tetrahydrofuran unter Vakuum abgedampft. Der Rückstand kristallisiert, wird filtriert und gereinigt. 2,4 g 3-Methoxyöstra-1,3,5(10),14-tetraen-17 α -(3'-hydroxypropyl)-17 β -ol werden gewonnen. Das Produkt wird in der nächsten Stufe ohne weitere Identifizierung verwendet.

22

Beispiel 17

3-Methoxyöstra-2,5(10),14-trien-17 α -(3'-hydroxypropyl)-17 β -ol

In einen mit Trockeneiskühler und magnetischem Rührer ausgestatteten trockenen Kolben werden unter N₂-Atmosphäre 0,5 g des in Beispiel 16 hergestellten Steroids, suspendiert in 7 ml tert.-Butanol und 7 ml Diäthyläther, zugegeben. 20 ml wasserfreies, flüssiges Ammoniak werden in den Kolben gegeben. Ausreichende Mengen festen Lithiumdrahts werden dann zugegeben, um die Lösung in eine stark-blaue Farbe zu überführen. Das Gemisch wird 3 bis 4 Stunden auf Rückfluss gehalten. Methanol wird zugegeben, um das Reaktionsgemisch abzuschrecken, und man lässt das Ammoniak übernacht unter dem N₂-Strom abdampfen. Zu diesem Zeitpunkt werden 25 ml Wasser und 25 ml Diäthyläther zu dem Reaktionskolben zugegeben. Das Gemisch wird mit Methylenchlorid extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ein weisses, kristallines Pulver, das bei 156 bis 158° C kristallisiert, wird aus Methanol umkristallisiert, das als 3-Methoxyöstra-2,5(10),14-trien-17 α -(3'-hydroxypropyl)-17 β -ol identifiziert wird.

Beispiel 18

Östra-4,14-dien-17 α -(3'-hydroxypropyl)-17 β -ol-3-on

100 mg des in Beispiel 17 hergestellten Pulvers werden in 3,3 ml Äthanol in einem getrennten Reaktionskolben suspendiert. 0,4 ml einer 2,5 n-Chlorwasserstoffsäure-Lösung wird dann zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 Stunden wird es mit wässrigem Natriumbicarbonat neutralisiert. Das Äthanol wird abgedampft und der Rückstand kristallisiert, filtriert und getrocknet, und das Produkt wurde als Östra-4,14-dien-17 α -

(3'-hydroxypropyl)-17B-ol-3-on identifiziert; Fp 185 bis 187° C.

Beispiel 19

19-Nor-20-spiroxa-4,14-dien-3-on

820 mg des in Beispiel 18 hergestellten Diols werden in 8 cm³ Pyridin gelöst und auf 0° C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 820 mg p-Toluolsulfonylchlorid zugegeben, und das Gemisch wird bei Raumtemperatur übernacht gerührt. Die Lösung wird langsam mit Wasser verdünnt und eine ölige Substanz abgetrennt. Dieses Öl wird nach Extraktion mit Äthylacetat und Waschen mit Wasser getrocknet und eingedampft, wobei 731 mg eines dunklen Öls erhalten werden. Das Öl wird durch Dünnschicht-Chromatographie auf einem Silicagel mit einem 2%igen Methanol/Chloroform-Eluiermittel gereinigt. Das Produkt wird in Benzol aufgenommen und aus einem 10%igen Äthanol/Benzol-Gemisch umkristallisiert. Die Analyse durch Massen-Spektrogramm ergibt, dass das Produkt 19-Nor-20-spiroxa-4,14-dien-3-on hergestellt ist, das bei 72 bis 74° C schmilzt.

Beispiel 20

4-Methoxy-19-nor-20-spiroxa-1,3,5,(10),14-tetraen

800 mg des in Beispiel 16 hergestellten Diols werden in 8 cm³ Pyridin gelöst und auf 0° C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 800 mg p-Toluolsulfonylchlorid zugegeben, und das Gemisch wird bei Raumtemperatur übernacht gerührt. Die Lösung wird dann mit Wasser verdünnt. Das Rohprodukt wird als ein Öl gewonnen, das nach Reinigung und Umkristallisation als 4-Methoxy-19-nor-20-spiroxa-1,3,5(10),14-tetraen identifiziert wird.

Beispiel 2119-Nor-20-spiroxa-4,14-dien-3-on

Das in Beispiel 20 hergestellte Produkt wird mit wasserfreiem Ammoniak und festem Lithium in tert.-Butanol nach dem Verfahren gemäss Beispiel 16 behandelt. Das erhaltene Produkt ist 19-Nor-20-spiroxa-3-methoxy-2,5(10),14-trien. Dieses letztere Produkt wird dann mit Säure nach dem Verfahren des Beispiels 17 behandelt, wobei das 19-Nor-20-spiroxa-4,14-dien-3-on-Endprodukt erhalten wird, Fp 72 bis 74° C.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von 6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on-Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass
- 19-Nor-20-spirox-4-en-3-on mit einem Tri-niedrig-alkyl-o-formiat in Gegenwart des entsprechenden Alkohols und eines Säurekatalysators unter Bildung des 3-Enol-äthers davon behandelt wird,
 - die in Stufe (a) hergestellte 19-Nor-20-spirox-4-en-3-niedrig-alkyloxy-Verbindung durch Behandlung mit Vilsmeier-Reagens formyliert wird,
 - die 6-Formyl-Verbindung unter Herstellung von 6-Methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on reduziert und dehydriert wird und
 - letztere Verbindung mit Dimethylsulfoxoniummethyloid unter Erhalt des gewünschten 6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-ons umgesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das 6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on weiter mit einem Reduktionsmittel unter Erhalt des 6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-ols behandelt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das 6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-ol weiter mit einer Base in einem wasserfreien Medium behandelt wird, anschliessend mit einem niedrig-Alkylsulfat, einem niederen Alkylhalogenid, einem niederen Alkanoylanhydrid oder einem Säurechlorid unter Bildung einer 3-Äther- oder der 3-Ester-Verbindung umgesetzt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das 6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-ol weiter mit

Tetrahydropyran oder Tetrahydrofuran in Gegenwart eines Säurehalogenids unter Erhalt eines 3-Tetrahydropyranyloxy- oder 3-Tetrahydrofuranyloxysteroids behandelt wird.

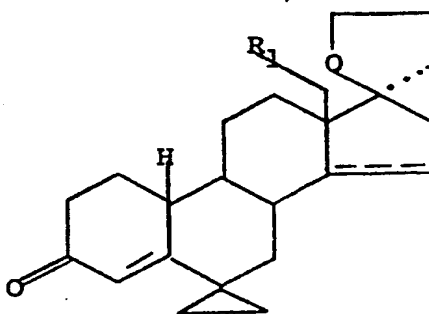
5. Verfahren zur Herstellung von 3-Alkoxyöstra-1,3,5(10)-14-tetraen-17 α -(3'-hydroxypropyl)-17 β -ol, dadurch gekennzeichnet, dass 3-Alkoxyöstra-1,3,5(10),14-tetraen-17 α -allyl-17 β -ol mit Diboran in einem organischen Lösungsmittel bei niedrigen Temperaturen behandelt wird und anschliessend mit Wasserstoffperoxid in einem basischen Medium unter Erhalt des gewünschten 3-Alkoxyöstra-1,3,5(10),14-tetraen-17 α -(3'-hydroxypropyl)-17 β -ols umgesetzt wird.
6. Verfahren zur Herstellung von 19-Nor-20-spiroxa-4,14-dien-3-on, dadurch gekennzeichnet, dass
 - a. die Verbindung 3-Methoxyöstra-1,3,5(10),14-tetraen-17 α -(3'-hydroxypropyl)-17 β -ol unter Anwendung von Birch-Reduktionsbedingungen unter Erhalt des 2,5(10),14-Triensteroids reduziert wird,
 - b. das in Stufe (a) hergestellte 3-Methoxyöstra-2,5(10),14-trien-17 α -(3'-hydroxypropyl)-17 β -ol in alkoholischer Säure behandelt wird,
 - c. das in Stufe (b) hergestellte Östra-4,14-dien-17 α -(3'-hydroxypropyl)-17 β -ol-3-on unter Ringschlussbedingungen zur Herstellung des gewünschten 19-Nor-20-spiroxa-4,14-dien-3-ons behandelt wird.
7. Verfahren zur Herstellung von 19-Nor-20-spiroxa-4,14-dien-3-on, dadurch gekennzeichnet, dass
 - a. 3-Alkoxyöstra-1,3,5(10),14-tetraen-17 α -(3'-hydroxypropyl)-17 β -ol unter Ringschlussbedingungen behandelt wird,
 - b. das in Stufe (a) hergestellte 3-Alkoxy-19-nor-20-spiroxa-1,3,5(10),14-tetraen unter Anwendung der Birch-

13992

27

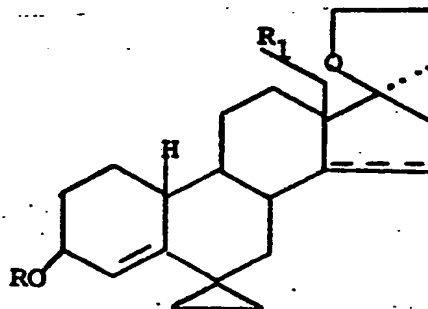
Reduktionssynthese reduziert wird und
 c. die in Stufe (b) hergestellte Verbindung mit alkoholischer Säure unter Erhalt des gewünschten 19-Nor-20-spiroxa-4,14-dien-3-ons behandelt wird.

8. Verbindung der Formel



worin die gestrichelte Linie eine gegebenenfalls vorliegende Doppelbindung angibt und R_1 entweder Wasserstoff oder eine CH_3 -Gruppe bedeutet.

9. Als Verbindung nach Anspruch 5 19-Nor-20-spirox-6,6-äthylen-4-en-3-on.
10. Als Verbindung nach Anspruch 5 19 Nor-20-spirox-6,6-äthylen-4,14-dien-3-on.
11. Verbindung der Formel



worin R Wasserstoff, einen niederen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen niederen Alkanoylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofuranylrest, R_1 Wasserstoff oder einen CH_3 -Rest bedeuten und die gestrichelte Linie eine gegebenenfalls vorliegende Doppelbindung anzeigt.

12. Als Verbindung nach Anspruch 12 6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-OR, worin R Wasserstoff, einen niederen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, niederen Alkanoylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofuranylrest bedeutet.
13. Als Verbindung nach Anspruch 12 6,6-Äthylen-19-nor-20-spirox-4,14-dien-3-OR, worin R Wasserstoff, einen niederen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, niederen Alkanoylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofuranylrest bedeutet.
14. Verbindung nach Anspruch 12, worin R Wasserstoff ist.
15. Verbindung nach Anspruch 12, worin R einen Methylrest bedeutet.
16. Verbindung nach Anspruch 12, worin R einen Acetylrest

2129943

13992

29

bedeutet.

17. Verbindung nach Anspruch 12, worin R einen Tetrahydro-
pyranylrest bedeutet.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.